



TITLE:

肝臓におけるアルコール代謝の数理モデリング: 肝障害の発生メカニズムとその予防策 (数学と生命現象の関連性の探究: 新しいモデリングの数理)

AUTHOR(S):

石本, 健太; 小泉, 吉輝; 鈴木, 理

CITATION:

石本, 健太 ...[et al]. 肝臓におけるアルコール代謝の数理モデリング: 肝障害の発生メカニズムとその予防策 (数学と生命現象の関連性の探究: 新しいモデリングの数理). 数理解析研究所講究録 2013, 1863: 29-37

ISSUE DATE:

2013-11

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/195329>

RIGHT:

肝臓におけるアルコール代謝の数理解モデリング：
肝障害の発生メカニズムとその予防策
“Mathematical modelling of alcohol metabolism in liver:
mechanism and preventive of hepatopathy”

石本健太¹、小泉吉輝²、鈴木理³

Kenta ISHIMOTO¹, Yoshiki KOIZUMI², Osamu SUZUKI³

¹ 京都大学数理解析研究所、² 金沢大学医薬保健学域医学類、³ 日本大学文理学部情報科学科

¹ Research Institute for Mathematical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8502 JAPAN.

² School of Medicine, College of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Ishikawa 920-8640 JAPAN.

³ College of Humanities and Sciences, Nihon University, Tokyo 156-8550 JAPAN

¹ishimoto@kurims.kyoto-u.ac.jp, ²koizumi.yoshi@gmail.com, ³osuzuki@chs.nihon-u.ac.jp.

1 導入

現在アルコール飲料は、人と人とのコミュニケーションを円滑にする飲み物として、世界中で飲まれている。アルコールの主な薬理作用として、中枢神経系に直接働き、気分の高揚、麻酔効果、睡眠誘導が知られている。この作用から、アルコール飲料はストレス解消のための嗜好品として楽しまれている。一方で、過度のアルコール摂取は、中枢神経系に致命的な影響を及ぼし、精神的・身体的な不利益を与える。例として、急性・慢性アルコール中毒、飲酒・酩酊による交通事故、二日酔い等が挙げられ、アルコール乱用から起こる事故は社会問題となっている[1]。このため、体内のアルコール動態を考慮した、安全なアルコール摂取方法が必要とされている。

体内のアルコール動態に関する研究として、血中アルコール濃度の実験データを用いて、アルコール飲料を摂取してから代謝されるまでを予測する数理解モデルが提唱されている[2][3][4]。例として、アルコールの摂取量、体重、アルコール消失速度の3つに着目して、体内で消失するまでに必要な時間を算出できる「上野式算定方式」がある[5]。一方で、これらの研究では、アルコールの血中動態のみに着目しており、アルコール代謝産物である有害物質のアルデヒドが代謝に及ぼす影響は考慮されていない。

アルコールの毒性とアルデヒドの毒性は、作用する部位が異なるため、人体への薬理作用も異なる。アルコール自体は代謝の場である肝臓へ直接的な毒性を持たないが、アルデヒドは非常に強い毒性を持ち、肝細胞を傷害するため、二日酔いや肝障害の原因となる[2]。このことから、体内へのアルデヒドの蓄積を抑えることが二日酔いや肝障害の予防となる。二日酔い予防として、アルデヒド分解を促進する有効成分として漢方薬のウコンに含まれるクル

クミンが知られている[6]。クルクミンを適切に摂取することは、体内のアルデヒド濃度を低く保ち、肝臓への障害を抑えることが期待される。

本研究では、従来の研究で見落とされていたアルデヒドの細胞毒性に着目し、アルコール代謝に与える影響を数理的手法により検証した。これにより、実験的に定量化することが難しいアルデヒド濃度を、仮想的に定量化できる数理モデルを提案した。この数理モデルを用いて、アルデヒド存在下における、急性アルコール中毒と二日酔いの発生メカニズムの再現が可能となった。また、アルデヒド分解を促進する有効成分クルクミンの投与を想定し、アルデヒド濃度を低く保つために、有効な投与時刻を議論した。これらの結果は、アルコールの適切な摂取方法を提示し、肝障害を最小限にすることが期待できる。

2 数理モデル

2-1 アルコール代謝

摂取されたアルコールは小腸から吸収され、肝臓へと運ばれて代謝される。肝臓内では、図1のアルコール分解反応が起こる。

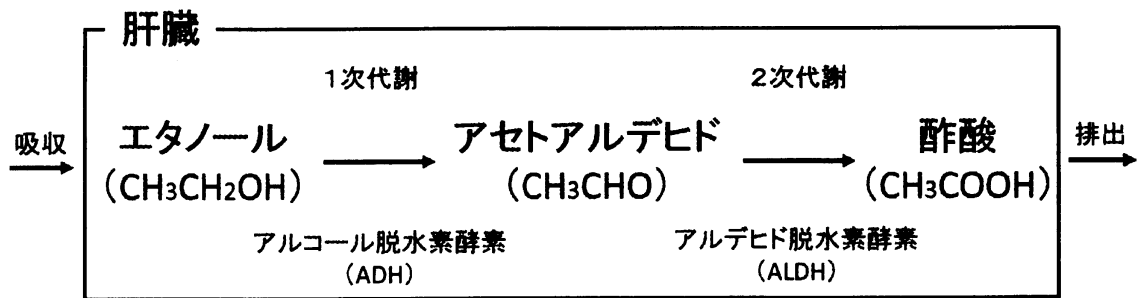


図1: 肝臓におけるアルコール代謝の反応経路

肝臓におけるエタノール、アセトアルデヒドの濃度に着目し、それぞれ n_1 、 n_2 とする。また、ADH による 1 次代謝と ALDH による 2 次代謝の反応速度定数を k_1 、 k_2 とする。次に、肝臓内で代謝活性を持つ肝細胞の割合を P とし、時刻 t におけるアルコールの吸収速度を $f(t)$ とすると、エタノール濃度 n_1 とアルデヒド濃度 n_2 の時間変化は以下の式で表せる。

$$\frac{dn_1}{dt} = f(t) - k_1 P n_1 \quad (1)$$

$$\frac{dn_2}{dt} = k_1 P n_1 - k_2 P n_2 \quad (2)$$

式(1)と(2)において、1 次代謝と 2 次代謝は、代謝活性を持つ肝細胞における酵素反応のため、質量作用の法則で代謝が進むと仮定した。また、アルコールの吸収速度 $f(t)$ は 2 次のガンマ分布に従うと仮定し、

$$f(t) = A(t/\tau) \exp(-t/\tau) \quad (3)$$

とする。式(3)において、 A は飲酒速度スケール、 τ は飲酒時間スケールを表す。式(3)は、 $t = 0$ においてアルコール飲料を摂取し始め、時刻 τ において吸収速度はピークである A/e に達し、その後なだらかに減少する形である（図2参照）。 τ は増加させるとグラフのピークが右に移動するため、このパラメータは飲酒時間を規定する（図2点線参照）。また、 A はアルコール吸収の最大速度を規定するパラメータである（図2破線参照）。

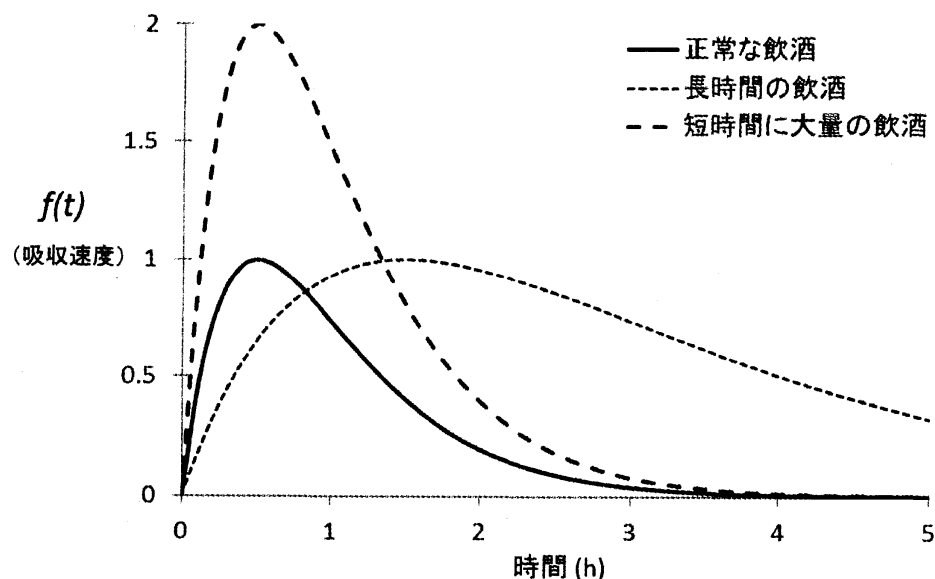


図2: エタノール吸収速度 $f(t)$ の時間変化。

実線は $1Q$ ($A = 2.72$, $\tau = 0.5$)、破線は $10Q$ ($A = 27.2$, $\tau = 0.5$)、点線は $3Q$ ($A = 2.72$, $\tau = 1.5$)。

この形で与えた $f(t)$ によって得られるアルコール濃度 n_1 （図3参照）は、実際の飲酒時のアルコールの血中濃度の時間変化に対応している[6]。 $f(t)$ を t について 0 から ∞ まで積分した値 $\int_0^\infty f(t)dt = A\tau$ が、アルコールの飲酒量となる。ここで、飲酒量を表す指標として、新しい単位「 Q 」を導入する。本研究では、 $A = e \sim 2.72$, $\tau = 0.5$ の時の摂取量 $\int_0^\infty f(t)dt$ を $1Q$ として、 $Q = (e/2)$ と定義する。ここで導入した $1Q$ は、アルコール摂取量の基準とされるお酒の1単位に相当し、純アルコールに換算して $20g$ であり[7]、例えばアルコール度数5度のビール中瓶1本（500ml）に相当する。図2において、実線は $1Q$ （ビール中瓶1本分）、点線は $3Q$ （ビール中瓶3本分）、破線は $10Q$ （ビール中瓶10本分）である。

次に、アセトアルデヒドがもつ肝細胞への毒性を考慮する。アセトアルデヒドの存在により肝細胞は障害を受け、正常な酵素反応が一時的に停止すると考えられる。この時、アセトアルデヒドの毒性によって、代謝活性を持つ肝臓細胞の割合が減少する速度定数を c とおく。細胞が回復する過程において、代謝活性をもつ肝細胞の割合が小さいほど、肝細胞は自律神経による調節を受け、代謝活性の回復速度が上昇すると考えられる。これを踏まえ、アセトアルデヒドによる損傷から、肝細胞が代謝活性を回復する動態は、ロジスティック式に従うと仮定した。以上の仮定より、代謝活性を持つ肝細胞の割合 P は、以下の式で表せる。

$$\frac{dP}{dt} = rP(1-P) - cPn_2 \quad (4)$$

式(4)において、 r は代謝活性の回復速度定数を表す。本研究では、式(1)・(4)を用いて、急性アルコール中毒と二日酔いの発生メカニズムを検証した。

2-2 有効成分によるアルデヒド分解促進の効果

ウコンに含まれる有効成分クルクミンは、肝臓の働きを促すことで、アルデヒドの分解速度を約 1.5 倍に早めることが報告されている[6][8]。クルクミンの摂取によるアルデヒド分解促進の効果を考慮し、式(2)を以下のように拡張した。

$$\frac{dn_2}{dt} = k_1 P n_1 - \frac{k_2}{1 - \varepsilon(t)} P n_2 \quad (5)$$

式(5)では、クルクミンによるアルデヒド分解促進効果を $\varepsilon(t)$ として、ヒル式に従う関数として以下に表す[9]。

$$\varepsilon(t) = \frac{n_d(t)^2}{n_d(t)^2 + K^2} \quad (6)$$

式(6)において、 $n_d(t)$ は時刻 t におけるクルクミン濃度、 K は分解促進効果が最大値の 1/2 になる時のクルクミン濃度を表す。クルクミン濃度 $n_d(t)$ の時間変化も、アルコールの吸収速度と同様にガンマ分布に従うとして、 $n_d(t) = A_d(t - t_0)\exp[-(t - t_0)/\tau_d]\theta(t - t_0)$ とする。この中で、 A_d はクルクミンの摂取濃度スケール、 τ_d はクルクミンが効く時間スケール、 t_0 はクルクミンを摂取し始めた時間、 $\theta(t - t_0)$ はヘビサイドの階段関数とする。クルクミン濃度 $n_d(t)$ は時刻 t_0 から図 2 と同様の時間変化を示す。本研究では、式(1), (3)・(6)を用いて、アルデヒドの蓄積を最大限抑えるのに、効果的なクルクミンの摂取時刻を調べた。

3 解析・計算結果

3-1 急性アルコール中毒と二日酔いの発生機序

式(1)・(4)を用いて、数値計算をした結果が図 3 である。計算に用いたパラメータセットは、参考文献[6]において示された血中アルコール濃度の時間変化と計算結果が対応するように選んだ。また、アルデヒドはアルコールに比べ、酵素によって速やかに代謝されることから、アルデヒド分解の速度定数 k_2 はアルコール分解の速度定数 k_1 の 100 倍とした[2]。アルデヒドによる細胞毒性で、代謝活性を持つ肝臓細胞の割合が減少する速度定数 c は、細胞の回復速度定数 r の 100 倍と仮定した。 r と c の比に関しては、個体差があると考えられるが、ここでは便宜上、アルデヒドの強毒性に対して肝細胞の代謝回復は非常に遅い場合を考えた。

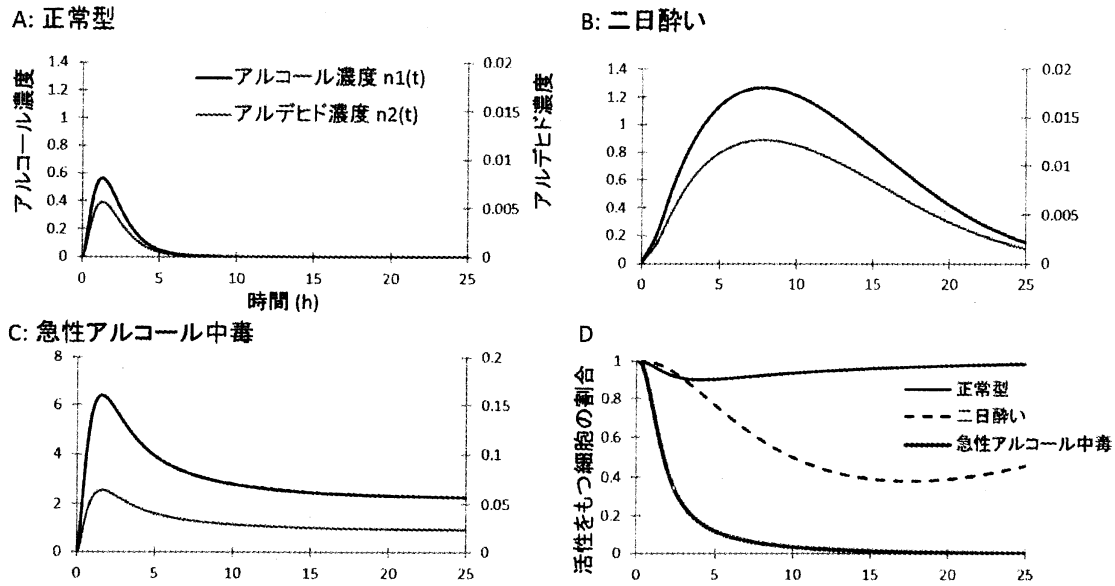


図3: 肝臓におけるアルコール濃度の時間変化。

A) 正常なアルコール代謝過程 (1Q: $A = 2.72, \tau = 0.5$)。B) 急性アルコール中毒の過程 (10Q: $A = 27.2, \tau = 0.5$)。C) 二日酔いの過程 (8Q: $A = 2.72, \tau = 4.0$)。黒点線: アルコール吸収速度、黒実線: アルコール濃度、灰色線: アルデヒド濃度。
D) 代謝活性を持つ肝細胞の割合、黒線: 正常型、黒破線: 二日酔い、灰色線: 急性アルコール中毒

($k_1 = 1, k_2 = 100, r = 0.1, c = 10$)

図3 A, D では、アルコールを摂取してから、約6時間後にはアルコール代謝が完了し、代謝活性をもつ肝細胞の割合も回復していく様子がわかる。一方で、長時間にわたり8Q（ビール中瓶8本分）のアルコール摂取を続けた場合、24時間後でも体内にはアルコールとアルデヒドが蓄積することがわかった（図3 B）。これは、アルデヒドの細胞毒性が蓄積して、代謝活性を持つ肝細胞が回復せずに、アルコール代謝の速度が遅れることが原因である（図3 D）。この結果は、アルコール飲料を飲んだ翌朝までアルデヒドが蓄積しており、気分が悪くなる二日酔いの発生メカニズムを示している。また、短時間に10Q（ビール中瓶10本分）のアルコールを摂取した場合、アルデヒドの細胞毒性により代謝活性をもつ肝細胞の割合が0となり、アルコール代謝が停止して、アルコール、アルデヒドは蓄積した状態となる（図3 C, D 参照）。この結果は、急激に過度のアルコールを摂取することで起こる急性アルコール中毒を示している。

3-2 肝機能の停止条件

肝機能の停止し、アルコール代謝が出来なくなる状態を安定性の観点から議論し、急性アルコール中毒から蘇生できる条件と、継続的にアルコールを摂取した場合の危険水域を解析的に求める。 $P = 0$ の状態から蘇生できる条件と、継続的にアルコールを摂取した場合の危険水域を解析的に求める。 $f = 0$ の時、系は $P = 0$ の定常解を持つ。その際の n_1, n_2 の値を n_1^*, n_2^* で表し、そこからの微小な擾乱を $\delta n_1, \delta n_2, \delta P$ とし、解の線形安定性を調べる：

$$n_1 = n_1^* + \delta n_1 \quad (7)$$

$$n_2 = n_2^* + \delta n_2 \quad (8)$$

$$P = \delta P \quad (9)$$

これらを系の方程式に代入し、擾乱の2次以降の項を無視すれば、

$$\frac{d}{dt} \delta P = (r - cn_2^*) \delta P \quad (10)$$

を得る。これより、 $P = 0$ の解が不安定になる条件式、

$$n_2^* < \frac{r}{c} \quad (11)$$

が得られる。これが、アルコール中毒状態から回復できる条件を与えている。

これより、中毒状態から回復させるためには、水などを摂取しアルデヒドの濃度を低くする、あるいは回復力を上げるなどの措置が有効であることが示唆される。また、許容できるアルデヒドの量 n_2^* は肝細胞のアルデヒドに対する耐性 r/c のみで決まることがわかる。

次に、継続してアルコールを摂取した状況に対応する $f(t) = F = \text{const.} > 0$ の場合を考える。このとき、系の定常解を考えると、先ほどと同様の記号を用いれば $P^* \in (0,1)$ は

$$P^*(1 - P^*) = \frac{cF}{rk_2} \quad (12)$$

を満たす必要がある。これより、定常解が存在するための条件、

$$F \leq \frac{rk_2}{4c} \quad (13)$$

を得る。 F が式(13)の右辺の値を超えると、 $P = 0$ で P は定常的になるため、中毒状態になると言える。

定常解が存在する場合には、式(13)の等号成立時を除いて、 P^* は2つ($0 < P_1^* < 1/2 < P_2^* < 1$)存在する。先ほどと同様に、定常解の周りで系を線形化すると、

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -k_1 P^* & 0 & -k_1 n_1^* \\ k_1 P^* & -k_2 P^* & 0 \\ 0 & -c P^* & r(1 - 2P^*) - cn_2^* \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \delta n_1 \\ \delta n_2 \\ \delta P \end{pmatrix} \quad (14)$$

を得る。右辺の行列の固有方程式は、

$$(x + k_1 P^*)(x + k_2 P^*)(x + r P^*) - rk_1 k_2 P^{*2}(1 - P^*) = 0 \quad (15)$$

である。式(15)を $a_0 x^3 + a_1 x^2 + a_2 x + a_3 = 0$ と書けば、フルビッツの安定判別法より、解が安定であるための必要十分条件は $a_0, a_1, a_2, a_3, (a_1 a_2 - a_0 a_3)$ のすべてが正であることである。

$$a_1 a_2 - a_0 a_3 = \left[(k_1 + k_2)(k_1 + r)(k_2 + r) + \frac{1 - P^*}{P^*} k_1 k_2 r \right] P^{*3} > 0 \quad (16)$$

より、解が安定であるための必要十分条件は、

$$P^* > \frac{1}{2} \quad (17)$$

である。これより、定常解 P_1^* 、 P_2^* のうち、 P_1^* は不安定な解、 P_2^* が安定な解であることが分かる。

条件式(13)は $P = 0$ にならないために、許容できるアルコール摂取量を示している。この値は、年齢や体調などで決まるアルデヒドに対する耐性 r/c と、先天的なアルデヒド分解酵素の有無に由来するアルデヒド分解の速度定数 k_2 の大きさで決まる。この結果は、個人の体質に合った飲酒量の限界値を提案している。また、条件式(17)は、定常的にアルコール摂取をしている場合、 $P = 1/2$ を下回ると、アルコール摂取を控えなければ、アルコール中毒の状態になることも示している。この結果は、摂取量 F が制限量を超えると非常に危険であることを強調している。

3-3 クルクミンの最適な摂取時刻

次に、式(1), (3)-(8)を用いてクルクミンを摂取した場合の、アルコール代謝の数値計算の結果が図4である。数値計算では、クルクミンが効く時間スケール τ_d をアルコールの摂取時間スケール τ と同じオーダーと仮定し、 $\tau_d = 1.0$ とした。また、 $K = 1.0$ を基準とし、アルデヒド分解促進が最大で2倍となるように、 $A_d = e \sim 2.72$ とした。飲酒速度 $f(t)$ は図3Bと同様である(8Q: ビール中瓶8本分)。

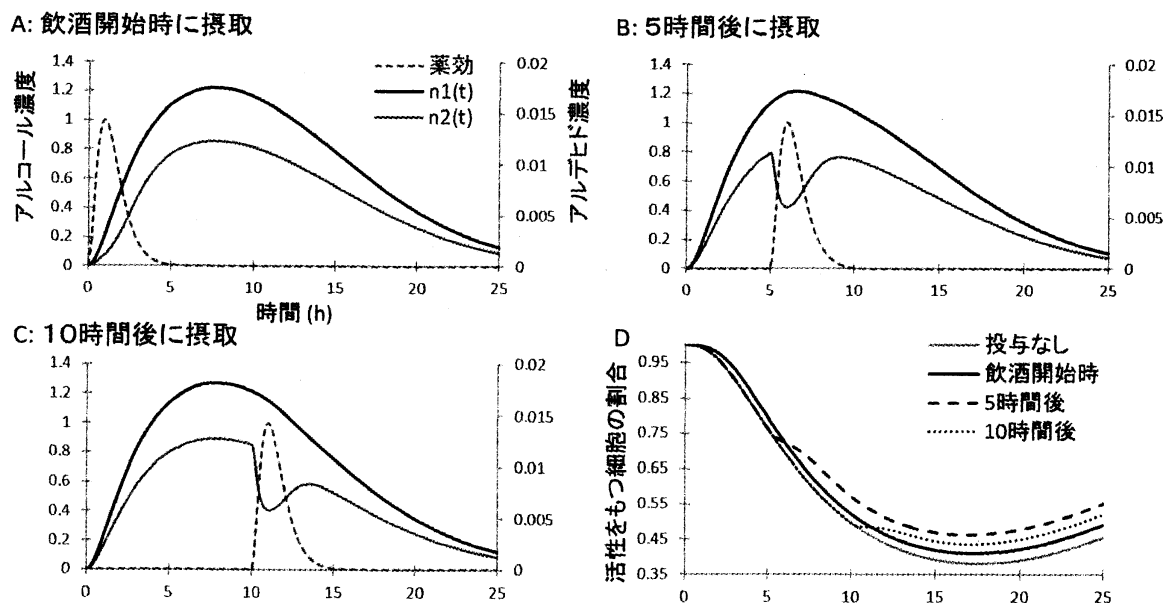


図4: クルクミン摂取時のアルコール濃度の時間変化。

A) 飲酒開始時に摂取($t_0 = 0$)、B) 5時間後に摂取($t_0 = 5$)、C) 10時間後に摂取($t_0 = 10$)、灰色点線: クルクミンによるアルデヒド分解促進率(0-100%)、黒実線: アルコール濃度、灰色実線: アルデヒド濃度。

D) 代謝活性を持つ肝細胞の割合、灰色線: 投与なし、黒実線: 飲酒開始時に摂取、黒破線: 5時間後に摂取、黒点線: 10時間後に摂取。

($k_1 = 1, k_2 = 100, r = 0.1, c = 10, \tau = 4.0, A = 2.72, K = 1.0, \tau_d = 1.0, A_d = 2.72$)

図4 A,D から、クルクミンの摂取により、アルデヒドの蓄積が抑えられ、肝細胞の傷害が抑えられることがわかった。また、クルクミンを摂取する時刻を変化させた場合、アルコール摂取から5時間後にクルクミンを摂取する場合、最もアルデヒドの蓄積を抑えることが分かった（図4 A-C 参照）。この結果は、アルデヒドが最も蓄積する時刻に、アルデヒド分解速度が最大になるため、アルデヒドによる細胞毒性を最小限に抑えられることを示唆している（図4 D 参照）。

4 考察

本研究では、肝臓内のアルコール代謝過程において、アルデヒドがもつ細胞毒性に着目し、急性アルコール中毒と二日酔いが起こるメカニズムを議論した。数理モデルを立てる上で、代謝反応の細部は単純化している。しかし、アルコール動態のシミュレーション結果は、現実に近い挙動を示した。このことは、生命現象を理解する上で、複雑な数理モデルが必ずしも必要ではなく、むしろ単純な数理モデルのほうが、現象の本質を捉えていると考えられる。特に、アルコール代謝の大部分は、肝臓における2段階の酵素反応によるため、本質的にはアルコールとアルデヒドの消失速度に着目すれば、アルコール血中濃度の時間変化は予測できる。また、アルデヒドが持つ細胞毒性によって、アルコールとアルデヒドの消失速度が小さくなり、さらにアルデヒド濃度が上がる正のフィードバックが回ることが見られた。この結果から、アルコールの飲み方によっては、アルデヒドの細胞毒性による正のフィードバックを促進する危険性がある。例えば、少量のアルコールを長時間飲み続けることで、アルデヒドによる細胞毒性が蓄積していき、肝臓におけるアルコール代謝が停止する可能性が示唆された。今後は、様々な飲み方において、アルデヒドの細胞毒性を考慮に入れ、危険な飲み方と安全な飲み方を検討する必要がある。

また、アルデヒドの分解を促す効果がある有効成分の最適な摂取スケジュールは、アルデヒド分解速度の最大点をアルデヒドがもっとも存在する時刻に合わせることが示唆された。これを実現するには、アルデヒド体内濃度の動態を正確に予測し、アルデヒド分解促進の有効成分がタイミングよく取り込まれることが必要である。今回は、クルクミンの吸収速度をアルコール摂取によらず一定と仮定をおいたが、クルクミンの消化器からの吸収速度にはバラつきがある。更に、クルクミンにより胆汁の生産が促進されるため、胆汁中に含まれるADHによって、アルコール分解を促進する可能性がある。このため、クルクミン吸収速度の時間変化とアルコール分解促進を考慮にいった数理モデルを使って、より精度の高い最適な摂取スケジュールを得ることができる。

本研究では、従来の研究で着目されていないアルデヒドの細胞毒性に注目しているが、アルコールによる中枢神経系への影響も考える必要がある。例えば、アルコールの作用により、気分が高揚し、アルコールをより摂取することが考えられる。別のケースでは、過度のアルコールから、気分が悪くなり、アルコールの摂取を控える可能性もある。この2つのケース

では、血中のアルコール濃度によって、次にアルコールの摂取量が増える、もしくは減るといったことが起こる。本研究ではアルコールの摂取スケジュールは関数として与えているが、上記の事を考慮すると、この関数は体内アルコール濃度に依存した形になりうる。また、急性アルコール中毒の直接的原因は、過剰なアルコール濃度により、小脳が麻痺して、呼吸制御が停止することである。今後の展望として、急性アルコール中毒のメカニズムを説明する上では、アルデヒドの細胞毒性だけでなく、アルコールの毒性を考慮することが必要である。本研究を基盤として、アルコールの毒性も加え拡張した数理モデルの解析から、アルコール血中濃度の時間変化に関してより精度の高い予測が可能となり、アルコール飲料の安全・安心な飲み方の開発が期待される。

参考文献

- [1]. 「社会人にとっての飲酒一職域におけるアルコール関連問題」、公益社団法人アルコール健康医学協会、News&Reports Vol.15 No.2, 2009
- [2]. 松本博志、「アルコールの基礎知識」、Jpn.J.Alcohol&Drug Dependence, 46(1), 146-156, 2011
- [3]. Jones.A.W., Evidence-based survey of elimination rates of ethanol from blood with applications in forensic casework. Forensic Science International, Vol.200, 1-20, 2010
- [4]. Levitt, M.D. and Levitt, D.G. Use of a two-compartment model to assess the pharmacokinetics of human ethanol metabolism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Vol.22(8), 1680-1988, 1998
- [5]. 「交通統計 平成20年度版」、財団法人交通事故総合分析センター、176-186, 2009
- [6]. 「ウコンのアルコール代謝研究」ハウス食品 HP : <http://housefoods.jp/challenge/chapter01/ukon03.html>
- [7]. 「飲酒の基礎知識」、公益社団法人アルコール健康医学協会 HP: <http://www.arukenkyo.or.jp/health/base/index.html>
- [8]. 「アルコールの強い味方！ウコン」株式会社インテリジェンステクノロジー、健康 60、HP : <http://www.kenko60.com/koudoku/osake/002.html>
- [9]. DeLean, A., Munson, P.J. and Rodbard, D. Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves application to bioassay, radioligand assay, and physiological dose-response curves. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 235:E97, 1978